

分担研究者：村山 繁雄 東京都老人総合研究所 高齢者ブレインバンク

1. 研究目的

プリオン病の剖検率の向上に努め、診断・病態解明・治療への貢献を行う。

2. 研究方法

プリオン病剖検システムを構築し、剖検例を用いた臨床神経病理学的手法により、病因の追求を行う。

（倫理面の配慮）

他施設症例を当施設で剖検を行うにあたって、生前あるいは死後のご家族の文書同意を前提とし、死体解剖保存法の主旨にのっとり行う。他施設剖検例の検索受け入れに関して、当施設で検索することの御遺族の文書同意を確認の上、引き受けている。

3. 研究結果及び考察

1. 他院剖検例を引き受け精査する対象として、東京大学医学部附属病院並びに東邦大学医学部附属病院で剖検に附されていた家族性プリオン病で、遺伝子異常がみつかっていなかった家系を臨床病理学的に検索した。家系内同一世代に典型的なクロイツフェルトヤコブ病(CJD)2例、緩徐進行性で初老期ないし老年期認知症と診断された2例について、神経病理学的検索、並びに遺伝子再構築により、5 octa-repeat 挿入数変異であることを解明した。octarepeat 挿入変異は、少なれば典型的CJDの症状を呈し、長ければ非定型的長期経過を呈するが、本家系は中間であるため、両方の表現型が同一化系内に認められるかたちをとったと判断された。
2. 他施設剖検例として、ペントサンサルフェート投与を受けた二症例の剖検所見を確認

した。一例は古典的CJDで、プリオン量の減少を示唆する所見を得た。他一例は硬膜移植プラーク型の例で、治療期間が短いこともあり、治療による有意な差を見いだすことは困難であった。

3. 他施設剖検例として、両側声帯麻痺をきたした一例を検索、孤発性シナプス型CJDであるが、脳幹病変が極めて強い特徴を示し、Lewy小体の出現をみた。また硬膜移植例一例を、社会的陽性により検索することとなり、シナプス型CJDの所見を得た。
4. 生前介護者剖検同意例について、当施設患者登録を主任研究者の元に行っていたが、剖検を施行する形を2症例で施行した。1例は硬膜移植例、1例は古典的CJDと診断された誤診例であった。
5. V180Iについて、MRI、FDG-PET撮像例2例、経時的にMRIで評価後、病理学的に検討できた他施設例1例について検討した。V180Iは初期やや緩徐な傾向をとるため、一例はアルツハイマー病の診断だが進行が速いということで、もう一例はCJDの診断を受けたが進行が緩やかなため家族が納得できず、いずれもFDG-PETを撮像することとなった。MRIで皮質のび漫性皮質腫大を全例に認め、経時的観察例では、腫大部位が萎縮していく経過が観察された。FDG-PETでは、び漫性代謝低下を認めたが、視床・小脳が比較的保存される傾向を示した。神経病理学的に検索した一例では、腫大は神経細胞の空胞変性に基づくものであることが超微形態的に観察され、神経細胞脱落とともに腫大が萎縮に移行する傾向が確認された。

4. 評価

1) 達成度について

他施設剖検例を受けて検索する機会が大部分であったのは、剖検、あるいは剖検後の検索に依然として制約があることの反映と考えられ、当施設は一定の貢献が出来たものと考えられる。硬膜移植例が相対的に多くなるのは、社会的背景の反映と考えられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

Octarepeat insert の 5 insert の症例は本邦初例で、国際的にも数家系しか報告がない。ペントサン治療例は、国際的にも本邦だけで得られる知見である。CJD は剖検の施行が困難であることより、未知の部分が余りに多く、当施設のように剖検例を丹念に検討していただくだけでも、学術的・国際的・社会的意義を発揮することが可能である。

3) 今後の展望

現在硬膜移植例の追求を試みており、硬膜移植のシナプス型とプラーク型との相違が、硬膜のロツの差によることの証明を試みている。

4) 研究内容の効率性について

CJD の剖検並びに検索に関して施設の理解を得、患者及び担当医の理解を得る点が重要であり、その信頼関係を維持出来れば、通常の死後脳を用いた研究と同様に施行が可能である。剖検数が少ないため症例毎の貴重度が高く、効率はその意味では高い。

5. 結論

CJD 剖検例を臨床神経病理学的に検討することで、以下の成果を得た。1. 5 Octarepeat insert の家系を発見し、家系内症状の変動を確認した。2. ペントサンサルフェートが治療効果を持つ可能性が、一例の剖検例からであるが、示された。3. CJD と老年性変化が加わったと

き、症状が重篤化する可能性が示された。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表：156 件

原著論文による発表：0 件

それ以外(レビュー等)の発表：33 件

そのうち主なもの

論文発表

1. 村山繁雄, 齊藤祐子, 初田裕幸, 崎山快夫. プリオン病と遅発性ウイルス感染症—最新の基礎・臨床研究— プリオン病 プリオン病の病理診断. 日本臨床 2007 ; 65 : 1401-1406

学会発表

1. 東原真奈, 海野聡子, 橋田秀司, 武田克彦, 武村民子, 初田裕幸, et al. 両側声帯麻痺をきたした Creutzfeldt-jakob 病症例の臨床病理学的検討. Neuroinfection 2005 09 ; 10(2) : 162.
2. 石津暢隆 ; 崎山快夫 ; 齊藤祐子 ; 松本ルミネ ; 坪井義夫 ; 山川達夫 ; 堂浦克美 ; 蛇澤晶 ; 栗崎博司 ; 村山繁雄 : ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与中に死亡した、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJR) の 1 剖検例. Neuropathology 2007 ; 27S : 151

2) 海外

口頭発表：39 件

原著論文による発表：29 件

それ以外(レビュー等)の発表：0 件

そのうち主なもの

論文発表

1. Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Mizusawa H, Nakamura Y, Noguchi M, Furukawa Y, Ishida C, Kuji I, Mitani K, Murayama S, Kohriyama T, Katayama S, Yamashita M, Yamamoto T, Udaka F, Kawakami A, Ihara Y, Nishinaka T, Kuroda S, Suzuki N, Shiga Y, Arai H, Maruyama M, Yamada M. Clinical

diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology ; 2005 ; 64 : 643-648.

学会発表

1. Murayama S, Saito Y, Kanamaru K, Ishii K, Tokumaru A. The Brain Bank for Aging Research, Japan. 2007 World Congress of International Brain Research Organization, Melbourne, 2007.7.

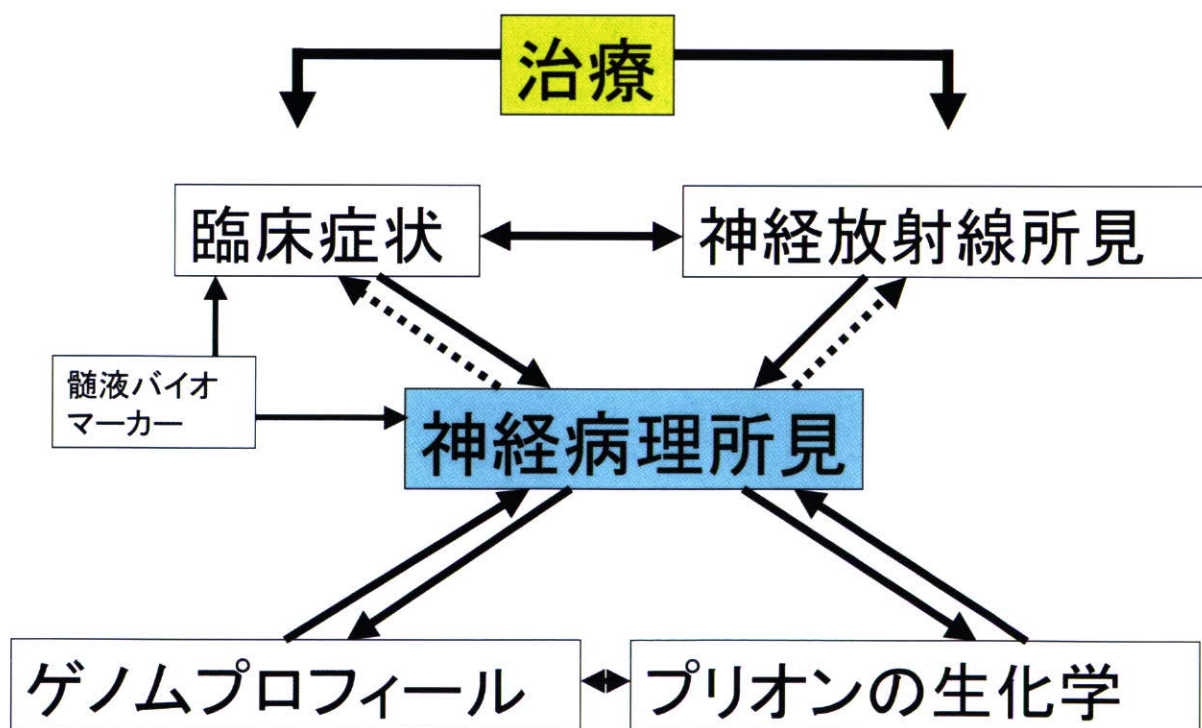
7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

プリオン病の動的分子神経病理



プリオン病の画像診断に関する研究 －画像診断を加味した早期診断の為の基準作り－

分担研究者：湯浅 龍彦 国立精神・神経センター国府台病院
(画像小委員会)

研究協力者：佐々木真理 岩手医科大学先端医療センター
研究協力者：佐藤 克也 長崎大学医学部・歯学部附属病院
研究協力者：三條 伸夫 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
研究協力者：調 漸 長崎大学医学部・歯学部附属病院
研究協力者：志賀 裕正 仙台富沢病院
研究協力者：白石 淳 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
研究協力者：高野 大樹 秋田県立脳血管研究センター神経内科
研究協力者：長田 乾 秋田県立脳血管研究センター神経内科
研究協力者：浜口 毅 金沢大学大学院医学系研究科脳老化神経病態学
研究協力者：原田 雅史 徳島大学医学部保健学科放射線科
研究協力者：藤田 浩司 徳島大学大学院医科学教育部
研究協力者：前田 哲也 秋田県立脳血管研究センター神経内科
研究協力者：町田 明 東京都立墨東病院
研究協力者：村山 繁雄 東京都老人総合研究所
研究協力者：山田 正仁 金沢大学大学院医学系研究科 (五十音順)

研究要旨

背景：MRIをはじめとして画像技術の進歩には目覚ましいものがある。しかし、現時点では画像基準を取り入れたプリオン病の診断基準は存在しない。**目的：**本研究では、治療法が確立される日に備えて、画像所見を加えたプリオン病、特に孤発性 CJD の新たな早期診断基準の作成を目指す。**方法：**平成 18 年度から班員の他に外部専門委員を加えたプリオン病画像小委員会を設置した。この小委員会で以下の検討を行った。(1) 稀な病型の画像蒐集、(2) MRI 特に拡散強調画像 (DWI) の標準化、(3) SPECT 画像の診断意義の検討、(4) 画像に組み合わせる生物マーカーの評価、(5) プリオン病診断における高磁場 MRI の評価、(6) 画像所見を加えた早期診断基準と診断・登録フローチャートの作成、である。**結果：**プリオン病の希少病型の画像を蒐集した(志賀・浜口・山田ら)、SPECT 画像の特徴を明らかにした(長田・前田・高野ら)。早期診断における髄液タウの意義を検討し(調・佐藤ら)、高磁場 MR 装置の診断的意義を検討した(原田ら)。早期診断の為のフローチャート案を提案した(藤田・湯浅ら)。**考察：**早期診断には、MRI-DWI は有用である。しかし、診断精度を上げるためには、標準化 DWI で検討すべきである。極めて早期、或は特殊な例では、MRI-DWI にても変化の捉えられないことがある。そのような場合でも SPECT にて脳血流の低下所見がみつかる場合もあり、早期診断は、標準化 DWI, 又は SPECT と髄液の総タウ量の組み合わせによってなされる。

1. 研究目的

プリオン病には様々な病型が存在し、それぞれ特有の臨床症状を呈す。孤発性CJD(sCJD)が最も一般的な疾患である。sCJDは経過が速く、将来治療法が確立したとしても、早期診断が重要なポイントとなる。今日脳の画像技術の進歩は目覚ましく、プリオン病の診断に威力を発揮する。我々は、近い将来プリオン病の治療法が確立されることを念頭に置いてプリオン病早期診断の為の診断基準を定めておく必要がある。本研究では、最新の画像技術、或は生物学的マーカーを組み合わせて、プリオン病、特にsCJDの早期診断基準の作成を目指す。

2. 研究方法

平成18年度から本研究班内に班員と外部専門委員からなるプリオン病画像小委員会を設置した。そして、(1)稀な病型の画像蒐集、(2)MRI特に拡散強調画像(DWI)の標準化、(3)SPECT画像の診断意義の検討、(4)画像に組み合わせる生物マーカーの評価、(5)プリオン病診断における高磁場MRIの評価、(6)画像所見を加えた早期診断基準と診断・登録フローチャートの作成など検討した。(倫理的配慮)

本研究では、患者に直接介入することはない。専ら個別の臨床の範囲を越えず、個々に得られる画像や臨床検査値を利用して実施した。多施設で検討する事項は、それぞれ必要に応じて個々の施設・組織における倫理委員会での承認を得た。

3. 研究結果

(1)MRI-T2強調画像, FLAIR画像

sCJDのT2強調画像では、一般的に線条体における両側対称性の高信号が知られている。しかし、初期にはこれらの変化は軽微であり、感度も高くない。また、大脳皮質と線条体のコントラストで線条体の高信号が重視される

が、早期ではこの点も一概にそうとは言えない。むしろ現在では皮質にも高信号が出現することが認識されるようになった。尚、皮質病変はT2WIよりもFLAIR画像の方が明瞭である。

(2)拡散強調画像(DWI)

MRI-DWIはsCJDの早期病変を検出する。皮質、線条体などに明瞭な高信号を認める。Demaerelらはpossibleまたはprobable sCJD 12例で病理所見を確認した上で、DWIは感度・特異度・陽性的中率ともに100%であったという。このようにDWIは、脳波や従来のMRIより明らかに診断能に優れるため、プリオン病を疑えば早期にDWIを施行すべきである。このように有用なDWIであるが、日を変えて経過観察したり、異なる施設の異なる機種を比較する為には、あるいは、病変を正確に検出する為には、DWIの表示条件の標準化が必要である。DWIの標準化手法としては、DWI($b=1,000\text{mm}^2/\text{s}$)と同時に取得される b_0 画像の正常脳実質の信号強度を計測し、その値をwindow幅、その1/2をwindowレベルとする方法(ASIST-Japan標準化手法)による。この標準化条件では正常皮質は高信号を呈さず、また淡い皮質病変も良好に認められ、早期診断に適した条件と考えられた。

(3)PET或はSPECT画像

CJDの診断に際し、PETやSPECTによる脳循環代謝測定を加えて行うことで、早期診断ないし診断精度向上に結びつくと期待される。

PETは半減期の極めて短い核種を用いて、脳血流量(CBF)に加えて、脳酸素消費量、脳グルコース消費量(CMRGlc)などを定量的に測定することができる。CJDにおいてPETでは、MRI上の形態変化よりも早期に脳循環代謝量の低下として病巣を検出することができる。

SPECT は、PET に比べると画像分解能、定量性ともに劣るが、検査は遥かに簡便でコストも安く、CBF の相対値を測定する¹²³I-IMP、^{99m}Tc-HMPAO、^{99m}Tc-ECD による測定が普及している。CJD の病早期では、DWI 高信号病変の出現に先行して SPECT で脳血流の低下を捉えることができる。また、DWI 高信号病変よりも広範に低灌流を認める場合には、その後 DWI の病巣がさらに拡大する可能性を示唆している。

(4) 非典型例の画像所見

急速に認知症が進行し全身性ミオクローヌスを呈し、脳波で PSWCs を認める症例を典型的 CJD と定義し、こういった症状、検査所見を呈さない症例を非典型的 CJD と定義する。PSWCs を呈さない非典型的 CJD 自験 11 例の遺伝子検査所見、髄液特殊蛋白検査所見、DWI 所見を検討した。この様な症例では髄液 neuron-specific enolase (NSE) や 14-3-3 蛋白、tau 蛋白の陽性率が低い傾向にあるが、DWI では異常所見が検出されることが多い。個々のタイプで特徴的な画像所見を呈するものがある。

MM2 型 sCJD、MV2 型 sCJD、VV2 型 sCJD、V180I 遺伝性 CJD、M232R 遺伝性 CJD などの特徴を報告したが、例えば codon180 変異例では、後頭葉が比較的保たれる、あるいは、sCJD-MM2 視床型では、MRI-DWI での病変検出が困難である。

(5) 鑑別疾患

DWI を含め MRI は CJD の診断に有用であるが、画像上鑑別を要する疾患も多数存在する。髄膜脳炎などの中枢神経感染症や辺縁系脳炎、MELAS、低血糖脳症、CO 中毒、低酸素性虚血性脳症、reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)、Leigh 脳症、Wilson 病、悪性リンパ腫、痙攣重積 などである。また、橋本脳症、ビタミン

欠乏症などが挙げられる。これらを鑑別するためには、発症様式や検査所見を総合して判断することが必要である。

一定の間隔(2 週間程度)をおいて再検することで鑑別しやすくなる。例えば、follow up にて病変が縮小あるいは消退している場合は、他疾患の可能性が高くなる。

4. 考察

プリオン病に特異的な症状はないものの、以下の症状や条件の揃う患者ではプリオン病を疑う。即ち、「物の見え方が変」などといった視覚異常、原因不明の体のふらつき、極めて初期の失行・失認、或は、言葉が出にくいなど高次機能障害、その他、とまどい、記憶の不確実性、わずかな行動異常や性格変化、更にはうつ傾向などを呈す患者では、まず疑診することが大切である。およそ 2 週間程度の観察期間に明らかな症状の増悪があればより疑わしいと考える。この間、家族による症状の記録が極めて有用である。

画像所見にて、大脳皮質、線条体、または視床に、DWI の高信号所見のある例では、髄液の tau 蛋白を測定して、それが 1,300 mg/dl 以上の高値を示すものでは、プリオン病の初期診断 probable と判定する。また、疑わしき臨床症状があつて初回 DWI が陰性の例では、2 週後に DWI を再検する。と同時に SPECT 検査を行なって陽性例では、DWI が陰性であっても髄液 tau を測定し、高値であれば、プリオン病の初期 probable と判断する。SPECT における陽性所見とは、大脳皮質、線条体、または視床における血流低下の所見を特徴とする。そして SPECT が陰性の例では、プリオン蛋白遺伝子解析をオーダーし、結果を待つ。それと平行してプリオン病以外の他の疾患の鑑別診断を行う(プリオン病早期診断のためのフローチャート 案参照)。

以下に画像所見を取り入れた sCJD 早期診断基準(案)を提示する。まづ(1)臨床徴候と

して、視覚異常、ふらつき、高次機能障害、物忘れ、ミオクローヌス、錐体路/錐体外路障害の中からの2つ以上の症候を有し、かつ(2)画像所見として、大脳皮質、線条体、視床のDWIにおける高信号、又は、SPECTにおける血流低下所見のどちらかがあって、更に、(3)髄液のtau蛋白の高値($\geq 1,300$ mg/dl)をもって判断する。(1)と(2)の組み合わせがあれば、初期診断 possible と判定し、(1)+(2)+(3)を満たす例では初期診断 probable と判定する(表)。

5. 結論

過去3年間の検討を通して、プリオン病早期

診断のための画像を用いた診断フローチャート案と画像所見を取り入れたsCJD早期診断基準(案)を提案した。今後は、これらの案に沿って症例を登録して、これらの基準案の精度を検証して行かなければならない。

6. 健康危険情報

特になし

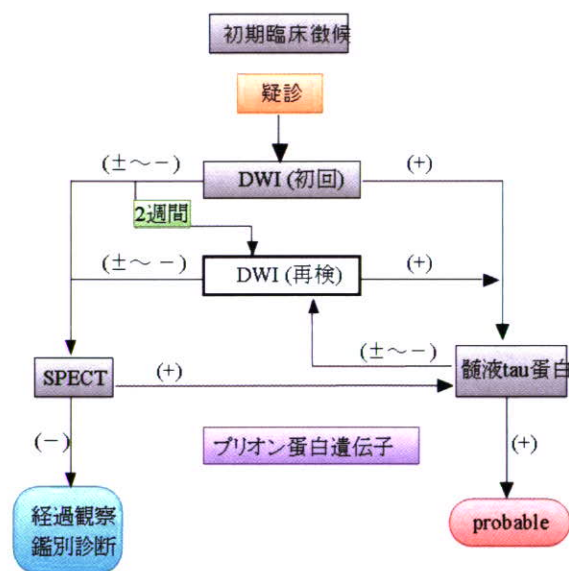
7. 研究発表

特になし

8. 知的財産権の出願等

特になし

画像を用いた診断フローチャート案



図：プリオン病早期診断のためのフローチャート(案)

表：画像所見を取り入れた sCJD 早期診断基準(案)

1. 臨床徴候: 以下のうち2つ以上
視覚異常 ふらつき 高次機能障害
物忘れ ミオクローヌス 錐体路/錐体外路障害
2. 画像所見: 以下のいずれか
A. DWIにおける高信号(大脳皮質, 線条体, または視床)
B. SPECTにおける血流低下(大脳皮質, 線条体, または視床)
3. 髄液所見
tau蛋白陽性(≥1,300 mg/dl)
判定:
1+2 => early possible, 1+2+3 => early probable (→ 治療開始へ)

分担研究者：三條伸夫 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
脳神経病態学(神経内科学)

1. 研究目的

平成 18 年 2 月、クロイツフェルト・ヤコブ病等委員会において「クロイツフェルト・ヤコブ病リスク保有者に関する医療機関の当面の対応について」の案が作成された。我々は、平成 16 年に脳外科手術が行われた後、その患者がクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)に罹患していたことが判明した事例に関し、その手術に使用した器具で手術を受けた CJD リスク保有者全員を 3 年間以上に渡って追跡調査を行った。その際、先に述べたガイドラインに沿ったリスク保有者や家族の理解、および心理的サポートの必要性の確認を直接面接により行い、各リスク保有者の経過を直接診察・カルテ調査・検査所見・電話調査により行った。

2. 研究方法

対象となった患者の内訳は男性 8 名、女性 3 名の合計 11 名で、年齢が 36 歳から 87 歳まで(平均 67 歳)であった。基礎疾患は脳動脈瘤 3 例(うち 1 例は破裂によるくも膜下出血で発症)、慢性硬膜下出血 2 例、正常圧水頭症 1 例、脳出血脳室穿破後水頭症 1 例、外傷後急性硬膜下血腫 1 例、両側内頸動脈狭窄症 1 例、頭部皮下腫瘍 1 例、頸椎椎間板ヘルニア 1 例であった。術式は、開頭術 4 例(脳動脈瘤クリッピング 3 例、開頭血腫除去術 1 例)、VP シャント術 2 例、穿孔血腫洗浄術 2 例、頭部皮下腫瘍除去術 1 例、内径動脈内膜除去術 1 例であり、手術は CJD 患者の手術後、CJD の診断がついて適切な消毒・滅菌処置が行われるまでの 10 日間に行われた。

それぞれの患者には、手術から 2 ヶ月以内

に外来、または病棟で患者本人および家族に手術器具の汚染の可能性等をそれぞれの患者の主治医から説明が行われた。説明内容は厚生労働省からの指導に基づいて行われた。その後、当該病院に外来通院している 8 名は[1]認知症状の有無、[2]精神的不安感の有無、[3]脳 MRI(脳 MRI 撮影が不可能な場合は脳 CT)、[4]脳波の 4 項目を診察あるいは検査にて定期的に確認した。また、私との面談に応じていただいた 5 名の方とは、家族を含めて[5]CJD という疾患に関する知識や病院や厚生労働省のサポートに関して、[6]CJD リスク保有者である場合の注意点、[7]不安感の有無などを質問した。当該病院に通院していなかった 3 名と、調査期間中に転院などにより通院を中止した 2 名は電話にて本人から状態の聴取を行った。

(※本研究は当該病院担当者との共同研究である)

(倫理面の配慮)

ヘルシンキ宣言を遵守し、当研究班の倫理指針に基づき、被検者の人権や個人情報に対し十分な配慮を行った。

3. 研究結果及び考察

外科手術から約 3 年半経過した時点で、11 名中 2 名の死亡が確認された。死因はプリオン病とは関連がなく、1 名は虚血性心疾患、もう 1 名は急性上気道炎における喀痰による窒息死であった。いずれの症例も死後病理解剖は行われなかった。[1]慢性硬膜下血腫 2 例のうち 1 例は血腫除去術後に血腫の再貯留が認められ、一時的に動揺性の認知症状を呈していたが、その後改善した。他の 10 例では経

過中認知症状は認められなかった。[2]当該病院以外の病院にて経過観察を続けている患者を含め、いずれの患者も精神的不安感や病院への不信感を訴えてはいなかった。[3]VPシャントや心臓ペース・メーカーを装着されている例を除く、7例にて毎年定期的にMRIを撮影したが、いずれも異常所見を認めなかった。[4]1例で脳波検査をしていたが異常所見を認めなかった。私との直接面接に応じただけの5名に関しては、[5]CJDという疾患に関しては「病気のことがわからない」「狂牛病などで騒がれているので名前は知っているがどの様なものかは知らない」「家族に伝染してしまうものなのか？」など疾患に対する知識が十分に理解されているとは限らないようであった。また、慢性硬膜下血腫に対する手術を受けた方の家族より、「手術前からの認知症症状が術後も変化が無く、攻撃的になることがあるので、心配があるがどこに相談すればよいかわからない」などの意見も聞かれた。[6]献血・移植のdonorになれないことや手術を受ける際や交通事故の際には自分がCJDリスク保有者であることを告げなければならないことなどの注意に関する知識を持っている人は、患者・家族共にいなかった。[7]「CJD発症への不安を多少感じている」と答えた患者が1人いたが、他の4人は特に不安は訴えていなかった。心理サポートの必要性を感じたり訴えたりする人は患者、家族を含め1人もいなかった。

医原性CJDに関する報告では2000年に硬膜移植(114例)や成長ホルモン(139例)に比べ、ごく少数ではあるが脳外科手術による感染例が5例報告されている(Neurology, 2000; 55: 1075-81)。5例のうち、4例がイギリスの患者で1例がフランスの患者である。いずれの患者もプリオン蛋白に汚染されたと思われる器具により、脳の直接操作がなされたことが原因と考えられており、同様の機序として定位脳波検査による検査針の脳への直

接浸潤によると思われる発症例が2例報告されている。脳外科手術から発症までの期間は平均17ヶ月(最長28ヶ月)となっており、硬膜移植例の平均6年(最長18年)や成長ホルモンの平均12年(最長30年)に比べて、短いのが特徴的である。今回の症例では、全例が手術後約42ヶ月程度経過しているが、未だに認知症状や異常検査所見を呈している患者はおらず、感染の可能性の低さを示唆している。しかし、開頭手術はあったものの、脳実質を操作する手術が無かったことより、過去の報告例との単純比較はできない。また、倫理上の問題から、当該患者のプリオン蛋白遺伝子検索は行っていないことより、各人の感染に対する抵抗性が明らかでないこともあり、今後も注意深く経過を追う必要がある。

今回の患者の精神状態に関しては、担当医からの告知の仕方や説明内容なども問題になるが、厚生労働省からの指導内容に沿って行われており、患者間で大きな違いは無かったものと思われる。その際、イギリスの「CJD Incidents Panel(CJD事例委員会)」の作成したモデル・シナリオを基に感染の危険性を推測し、仮に脳組織に汚染された器具が繰り返し使用されたとしても1回の消毒で 10^5 の割合で汚染が減少した場合に、10回器具を再使用する前に感染の危険性は無くなると仮定した。当該病院では2セットの器具を用いていたことより、可能性として感染の危険性が無くなる前に今回の全ての患者の手術が行われたことになる。そのため、プリオン病対応の消毒・滅菌法が施行されるまでに手術を受けた11人全ての患者へ感染の可能性を告げている。今後同様の事例が起こった際に、何名の患者へ暴露の事実の説明すべきかは、その都度十分な議論が必要である。

サポート面に関しては、いずれの患者も外来にて心理的サポートの必要性や病院への不信感を呈していなかったことより、概ね良好にマネジメントが行われていると思われる。

今後にも必要に応じて、きめ細かいサポートを提供してゆく必要がある。

器具の消毒方法に関しては、CJD 患者であることが判明するまでの間はプレバキューム式高圧滅菌 120°C30 分で行われており、感染判明後は 135°C22 分で行っている。これは WHO で推奨している耐熱性器具の消毒方法の 1 種であるプレバキューム式高圧滅菌 134°C18 分を、当該病院のオートクレーブの仕様に合わせて条件を厳しいものに変更した。

現時点では認知症状を呈している患者がいないため、検査の必要性に関しては十分な根拠がない。しかし、幸いにも術後の経過を含め、脳 MRI・脳 CT に関しては拒否的な患者はいなかった。また、CJD 様の変化を呈している例も無かった。脳波に関しては 1 例のみ同意を得られて、検査を行ったが異常がなかった。事例発生後約 3 年半の間に 2 例の死亡例があったが、いずれも CJD とは無関係の死因であった。死亡した施設に病理解剖の設備がなかったため、病理解剖が行われず、感染の有無を確認できなかったのは非常に残念であった。同様の事例はその後にも発生しており、早急に病理解剖の体制を整備する必要があることを痛感した。

直接面接の結果、リスク保有者であることを告知された人及びその家族は、CJD という疾患に関する知識や日常生活や医療機関受診の際の注意事項などに関しては、必ずしも十分な形で理解されているとはいえないことが確認された。この理由として、これらの人々は原疾患(脳外科的手術を受けることとなった疾患)に関する外来受診が CJD リスク保有者としてのフォローアップを兼ねており、それらの外来では最新情報の提供や新たなガイドラインに関する説明のための十分な時間的余裕が無いことが考えられた。その一方で、知識の不足にもかかわらず不安感や心理サポートの必要性を訴える人がいなかったことは、CJD リスク保有者としてのフォローアップ

が良好になされており、最も重要である病院側とリスク保有者側の信頼関係は非常に良く保たれていることを示している。

今後の課題としては、まずこれらの患者が将来外科手術を受ける必要が生じた際の医療機関の整備の必要性が挙げられる。また、最も重要な点として今後の同様な事例に対する、独立した対応機関を早急に整備する必要があると思われる。その中には、前述の情報提供・心理サポート体制や病理解剖体制も含まれるべきである。個々の患者に対する問題点としては、CJD そのものに関する感染リスク・診断技術の進歩・新たな治療法に関する研究などの知識を提供し、新たなガイドラインが作製された場合などに最新の情報を提供してゆくことが重要であると思われた。

4. 評価

1) 達成度について

脳外科手術後の感染例での潜伏期間の最長例を超える期間でのフォローを行うことができたことより、当初の目標を達成できたものと思われる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

脳外科手術における感染の危険性については、脳への直接操作を行った場合においてのみ、その後に手術を受けた患者の感染が報告されている。しかし、その他の手術における危険性は依然不明な部分があり、注意深い経過観察をし続けることは、国際的にも意義深いことである。

3) 今後の展望

引き続き注意深い経過観察を続けてゆく。

4) 研究内容の効率性について

倫理的制限や国内のサポート体制の不十分さにより、効率性は良くないが、現体制のも

とでやってゆくしかないのが現状である。

5. 結論

平成 16 年に脳外科手術にて CJD リスク保有者となった 11 名の患者全員を 3 年間以上に渡って追跡調査を行った。2 名が CJD と関連性のない原因で死亡した。残りの 9 名に CJD を疑わせる症状の出現はない。リスク保有者のフォロー体制の整備が急務である。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表：13 件

原著論文による発表：0 件

それ以外(レビュー等)の発表：4 件

そのうち主なもの

論文発表

1. 三條伸夫, 水澤英洋. アルツハイマー病の遺伝子. *ゲノム医学* 2005 ; 5(3) : 27-32.
2. 三條伸夫, 水澤英洋. プリオン病の早期臨床診断 -そのポイントとピットフォール-. *Brain Medical* 2006 ; 18(12) : 57-62.
3. 三條伸夫, 水澤英洋. わが国のプリオン病サーベイランスの現状. *医学のあゆみ* 2006 ; 220(6) : 536-528.
4. 三條伸夫. 感染性 CJD -クールー、医原性 CJD、変異型 CJD-. *日本臨床* 2007 ; 65(8) : 1438-1445.

学会発表

1. 三條伸夫, 水澤英洋. 内因性 Aph-1 の細胞内分布パターン. 第 24 回日本痴呆学会. 大阪, 2005.9.30.-10.1.
2. 三條伸夫, 金 海峰, 水澤英洋, 片山泰一, Fraser P, George-Hyslop PS. 内因性 Aph-1 の oligomer 形成に関して. 第 47 回日本神経学会総会. 東京, 2006/5/12
3. 三條伸夫, 金 海峰, 渡邊睦房, 水澤英洋. 内因性 TMP21 の細胞内および細胞表面の局在に関して. 第 48 回日本神経学会総

会. 名古屋, 2007.5.16.

4. 三條伸夫. 医療行為によるプリオン病感染の危険性 -事例検討-. In: 平成 18 年度プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議. 東京, 2007.2.16.

2) 海外

口頭発表：0 件

原著論文による発表：3 件

それ以外(レビュー等)の発表：0 件

そのうち主なもの

論文発表

1. Petit A, Kawarai T, Paitel E, Sanjo N, Maj M, Scheid M, Chen F, Gu Y, Hasegawa H, Salehi-Rad S, Wang L, Rogaeva E, Fraser P, Robinson B, St George-Hyslop P, Tandon A. Wild-type PINK1 Prevents Basal and Induced Neuronal Apoptosis, a Protective Effect Abrogated by Parkinson Disease-related Mutations. *J Biol Chem* 2005 ; 280(40) : 34025-34032.
2. Uchihara T, Sanjo N, Nakamura A, Han K, Song SY, St George-Hyslop P, Fraser PE. Transient abundance of presenilin 1 fragments/nicastrin complex associated with synaptogenesis during development in rat cerebellum. *Neurobiol Aging* 2006 ; 27(1) : 88-97.
3. Chen F, Hasegawa H, Schmitt-Ulms G, Kawarai T, Bohm C, Katayama T, Gu Y, Sanjo N, Glista M, Rogaeva E, Wakutani Y, Pardossi-Piquard R, Ruan X, Tandon A, Checler F, Marambaud P, Hansen K, Westaway D, St George-Hyslop P, Fraser P. TMP21 is a presenilin complex component that modulates gamma-secretase but not epsilon-secretase activity. *Nature* 2006 ; 440(7088) : 1208-1212.

学会発表

特になし

2. 実用新案登録

特になし

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

3. その他

特になし

クロイツフェルト・ヤコブ病2次感染リスク保有者の フォロー・アップについて

分担研究者 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 三條伸夫

我が国の事例				
		術式	術前の症状	CJDタイプ
1	予定	クリッピング	食欲低下、不眠、 ふらつき	sCJD
2	緊急	血腫除去術	外傷性急性硬膜外血腫	sCJD
3	予定	クリッピング 血腫除去術	上肢のしびれ、 前胸部痛	fCJD
4	予定	脳腫瘍	辺縁系脳炎様症状	fCJD
5	予定	脳腫瘍	めまい、ふらつき、 不眠	sCJD

平成16年に脳外科手術にてCJD リスク保有者となった11名の患者全員を3年間以上に渡って追跡調査を行った。2名がCJDと関連性のない原因で死亡した。残りの9名にCJDを疑わせる症状の出現はない。上の表のように同様の事例は、その後も毎年発生しており、リスク保有者の合計は40名以上になっている。リスク保有者のフォロー体制の整備が急務である。

クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス 登録状況および結果（1999年4月～2007年9月）

分担研究者：中村好一 自治医科大学公衆衛生学教室
分担協力者：渡邊 至 自治医科大学公衆衛生学教室
分担協力者：定金敦子 自治医科大学公衆衛生学教室
分担研究者：山田正仁 金沢大学大学院医学研究科脳病態医学講座脳老化・神経病態学
主任研究者：水澤英洋 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学

研究要旨

クロイツフェルト・ヤコブ病のサーベイランスを実施し、わが国における疫学像を明らかにした。

1. 研究目的

クロイツフェルト・ヤコブ病の発生状況に関して、厚生省は1996年には全国疫学調査、1997年から1999年4月の感染症法施行までは「クロイツフェルト・ヤコブ病およびその類縁疾患調査」を実施してきた。1999年4月以降は感染症法による感染症発症動向調査によりその発生を把握するとともに、1999年度より特定疾患治療研究事業において添付される臨床調査個人票の研究目的での利用が可能となったことを背景に、臨床調査個人票などを主な情報源としたサーベイランスも同時に開始された。本研究ではこのサーベイランスの結果について報告する。

2. 研究方法

（倫理面への配慮）

特定疾患治療研究事業申請の際に臨床調査個人票を添付することになっているが、平成11年度より、本人の同意（不可能な場合には家族の同意）が得られたプリオン病罹患の受給者の臨床調査個人票は厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研

究班」（以下、「研究班」という。）に送付され、プリオン病および遅発性ウイルス感染症の研究に活用されることとなった。研究班ではクロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会を設置し、その中で全国を10ブロックに分けて神経内科、精神科などの専門医をサーベイランス委員として配置し、さらに各都道府県の神経難病専門医の協力を得て、臨床調査個人票で情報が得られた患者について訪問調査を行っている。また、平成18年度からは「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（感染症法）に基づいて届け出られた全症例についても、同意のもとで調査対象とするようになった。また、調査を行ううちにサーベイランス委員や神経難病専門医が察知した症例についても同様に調査している。さらに、サーベイランスの一環として全国の臨床医からプリオン病が疑われる患者について、患者（あるいは家族）の同意の下にプリオン蛋白遺伝子検索の依頼が東北大学に、脳脊髄液マーカー検索の依頼が長崎大学に寄せられるが、この情報も調査に活用している。なお、以上の調査はいずれも患者（あるいは家族）の同意が得られた場合にの

み実施している。

サーベイランス委員は定期的開催される研究班のサーベイランス委員会(以下、「サーベイランス委員会」という)で訪問調査結果を報告し、委員会ではこの報告をもとに個々の患者について、診断の確実性、原因〔孤発例・家族性・硬膜移植例など〕などの評価を行っている。さらに以上のような手続きを経て登録された患者について、死亡例を除いて定期的に受診医療機関に調査票を送付し、その後の状況を追跡している。

本報告では、これまで登録されてきたデータに加え、平成19年9月13日までにサーベイランス委員会で検討された結果を加えた現状を報告する。

本研究では個人情報には患者の性、生年月日、氏名(イニシアルのみ)、居住都道府県名(市町村以下の情報を含まない)のみを収集しており、匿名化をはかっている。研究方法は金沢大学医学部および自治医科大学の倫理審査委員会によって承認されている。

3. 研究結果と考察

1. 平成11年4月1日から平成19年8月末日までに研究班事務局では臨床調査個人票や本サーベイランスを進めていく中で判明してきた1640件(重複例を含む)の情報を得ている。このうち平成19年9月13日現在までに合計975人がプリオン病としてサーベイランス委員会で認められ、登録されている。
2. 表1に登録患者の性・発病年の分布を示す。発病年は、登録例全員では2005年が121例で最も多い。2000年以降はいまだに人口動態統計によるクロイツフェルト・ヤコブ病の死亡数(1999年:112人、2000年:113人、2001年:123人、2002年:134人、2003年:142人、2004年:165人)との乖離があるため、今後登録患者数が増える可能性はある。表2に人口

あたりの患者数を性・年齢別に示す。男女とも70歳代で人口あたりの患者数が最も多かった。40~70歳代で女の人口あたりの患者数が男に比べて多い傾向が観察された。なおこの数値は報告患者数を人口で除したものであり、年間の罹患率とは異なる。

3. 表3に発病時の年齢分布を病態別に示す。発病時の年齢が判明している登録症例973例のうち孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(以下、「sCJD」という。)が760例(78%)、感染性クロイツフェルト・ヤコブ病は1例の変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)を除いてすべて硬膜移植歴を有し(以下、「dCJD」という。)69例(7%)である。遺伝性プリオン病のうち家族性クロイツフェルト・ヤコブ病(以下、「fCJD」という。)が107例(11%、このうち103例はプリオン蛋白遺伝子の変異が確認されている。4例は家族で変異が観察されているが本人は未検索、1例は変異を認めていないがクロイツフェルト・ヤコブ病の家族歴を有する症例である)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(以下、「GSS」という。)が31例(3%)、致死性家族性不眠症(以下、「FFI」という。)が3例であった。またCJDは確定しているもののプリオン蛋白遺伝子検索中で分類未定例が2例存在する。全患者で見ると70歳代の患者が最も多く、発病時の平均年齢も65.8歳であった。dCJD及びGSSでは発病年齢が低い傾向が見られた。

プリオン病の病態別に主要症状・所見の出現頻度を表4に、発病から症状出現までの期間を表5に示す。

4. プリオン蛋白遺伝子検索は664例で実施されており、このうち10例を除く654例で結果が判明していた。654例のうちプリオン蛋白遺伝子の変異を認めたのは140例で、主な変異はコドン102が26例、同

105 が 4 例、同 178 が 4 例 (fCJD が 1 例、FFI が 3 例)、同 180 が 54 例、同 200 が 26 例、同 203 が 1 例、同 208 が 1 例、同 232 が 16 例、180+232 が 1 例、insertion が 3 例であった。なお、既に死亡した本人のプリオン蛋白遺伝子の検索は行われていないが、家族で異常が認められているために診断がついた症例などもあり、この結果と表 2 は必ずしも一致していない。また、sCJD とされている症例の中にはプリオン蛋白遺伝子検索が行われていない者もいる。

研究班では、遺伝子変異に関する情報が得られた場合、患者及びその家族に対して不利益をもたらすことを理由に告知を留めることは、医療行為を介して伝播させることにつながりかねず、むしろ、積極的にその遺伝子変異の持つ意味について説明を行うこととしている。告知については、基本的には主治医が行うことを原則としているが、必要に応じてサーベイランス委員会も協力している。また研究班には遺伝に関して造詣の深いカウンセリングの専門家も参加しており、要請があればサポートを行う体制を整えている。

5. 追跡調査を含めて既に 758 人の死亡が確認されている。このうち死亡年月日が確認できた者が 750 人いる。プリオン病の病態別に発病から死亡までの期間の分布を表 6 に示す。CJD は全期間の平均が 1 年強だが dCJD ではやや長い傾向が観察された。GSS は長期にわたる経過を示す者の割合が高かった。
6. 診断は表 7 に示すとおりである。また病態別剖検率は表 8 に示すとおりで、全体では 21% であるが、dCJD や fCJD では剖検率がやや高い傾向が観察された。なお、剖検されているが、まだその結果が判明していない者がおり、このような症例に対しては情報収集を続けており、今後診断の確

実度が上がることを期待される。

7. これまでに本サーベイランスで登録された硬膜移植歴を有する CJD 症例 (dCJD) は表 3 に示すように合計 69 名である。この他に既にサーベイランスで登録されていてその後の調査により硬膜移植歴が判明した者、過去に全国調査や類縁疾患調査で報告され、その後硬膜移植歴が判明した者を含め、合計 132 例が登録されている。硬膜移植を受ける原因となった病態の分布は表 9 に示す通りで、脳腫瘍が半分近くを占めていた。表 10 に示すように多くの患者が硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者なので、移植から CJD 発病までの期間は長期化する傾向にあり、現在の平均は 142 か月 (標準偏差: 61 か月) である。患者の発病年の分布を図 1 に、移植から発病までの期間の分布を図 2 に示す。なお、硬膜の処理方法変更後に移植を受けた患者については、旧処理法の硬膜が使用されたことが判明している 1993 年の移植例を除き、処理方法変更以前の硬膜使用なのか変更後の硬膜使用なのかは判明していない。なお、移植から発病までの期間の最長例は、1981 年に移植し、298 か月後の 2006 年に発症した例 (24 年 10 か月) である。この他に硬膜移植の可能性のある症例が 6 例あり、現在情報収集中である。なお、研究班では、硬膜移植歴が明らかになった場合、その内容について主治医から家族に説明するように依頼しており、平成 19 年 11 月 6 日現在、確認されたすべての症例で主治医 (あるいは医療機関) から患者 (あるいは家族) へ「硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病である」ことが説明されていることが確認されている。

4. 結論

クロイツフェルト・ヤコブ病のサーベイランスを実施し、わが国における疫学像を明ら

かにした。

5. 健康危険情報

今後とも硬膜移植歴があるクロイツフェルト・ヤコブ病患者が発生する可能性が高いことが判明した。

6. 研究発表(2007/4/1～2008/3/31 発表)

1. 論文発表

1. Nakamura Y, Watanabe M, Nagoshi K, Yamada M, Mizusawa H. Geographic Difference of Mortality of Creutzfeldt-Jakob Disease in Japan. *Journal of Epidemiology* 2007 ; 17(1) : 19-24.
2. Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Ophthalmic surgery in prion diseases. *Emerging Infectious Diseases* 2007 ; 13(1) : 162-164.
3. Noguchi-Shiohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H, Yamada M. Clinical

features and diagnosis of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2007 ; 69(4) : 360-365.

4. Doi Y, Yokoyama T, Sakai M, Nakamura Y. Creutzfeldt-Jakob disease mortality in Japan, 1979-2004 : Analysis of national death certificate data. *J Epidemiol* 2006 ; 17(4) : 133-139.

2. 学会発表

特になし

7. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

表 1 患者の性・発病年の分布

		男	女	計
発病年	—1995	7(2)	12(2)	19(2)
	1996	2(0)	3(1)	5(1)
	1997	7(2)	23(4)	30(3)
	1998	22(5)	33(6)	55(6)
	1999	30(7)	54(10)	84(8)
	2000	44(11)	56(10)	100(10)
	2001	53(13)	61(11)	114(12)
	2002	45(11)	48(8)	93(10)
	2003	44(11)	63(11)	107(11)
	2004	55(13)	63(11)	118(12)
	2005	54(13)	67(12)	121(12)
	2006	41(10)	71(13)	112(11)
	2007	6(1)	9(2)	15(2)
計		410(100, 42)	563(100, 58)	973(100, 100)

注) 括弧内は% (四捨五入の関係で合計は 100%にならないこともある)
このほかに発病年不詳が男女 1 名ずつ、現在調査中である。

表 2 性・年齢別人口あたりの患者数

年齢 (歳)	男			女			人口 10 万対 患者数の性比 (男/女) (a/b)
	患者数 (人)	人口 (千人)	人口 10 万人対 患者数(人) (a)	患者数 (人)	人口 (千人)	人口 10 万人対 患者数(人) (a)	
-39	15	27839	0.054	11	27924	0.039	1.37
40-49	17	7897	0.215	22	7913	0.278	0.77
50-59	80	9590	0.834	92	9834	0.936	0.89
60-69	140	7950	1.761	183	8559	2.138	0.82
70-79	128	5555	2.304	209	6885	3.036	0.76
80-	30	2138	1.403	46	4510	1.020	1.4

注) 人口は 2005 年の国勢調査結果(速報値)
年齢不詳が 2 人おり、現在調査中である。

表 3 患者の発病時年齢分布[病態別]

年齢(歳)	全患者	孤発性 CJD ¹⁾	変異型 CJD	硬膜移植 歴のある CJD	遺伝性プリオン病			分類 未定の CJD ³⁾
					家族性 CJD ²⁾	GSS	FFI	
10-19	2			2(3)				
20-29	5(1)			4(6)	1(1)			
30-39	19(2)	8(1)		5(7)	1(1)	5(16)		
40-49	39(4)	21(3)	1	5(7)	6(6)	4(13)	1	1
50-59	172(18)	125(16)		17(25)	14(13)	14(45)	2	
60-69	323(33)	266(35)		23(33)	28(26)	6(19)		
70-79	337(35)	276(36)		12(17)	43(40)	2(6)		1
80-89	73(8)	58(8)		1(1)	14(13)			
91-99	3	3						
計	973(100)	760(100)	1	69(100)	107(100)	31(100)	3	2
	973(100)	760(78)	1	69(7)	107(11)	31(3)	3	2
平均(歳)	66.1	67.2		57.2	68.3	53.4	52.3	
標準偏差(歳)	11.0	9.6		15.8	11.8	11.3	5.7	
最年長(歳)	94	94		80	89	73	57	
最年少(歳)	15	32		15	26	31	46	

- 注 1) プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。
 2) プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJD の家族歴がある例を含む。
 3) 硬膜移植歴の有無を調査中が 2 例、プリオン蛋白遺伝子検索中が 1 例ある。
 4) 年齢不詳が 2 人おり、現在調査中である。
 括弧内は%(四捨五入の関係で合計は 100%にならないこともある)

表 4 主要症候・検査所見の出現頻度

	全患者	孤発性 CJD ¹⁾	硬膜移植歴 のある CJD	家族性 CJD ²⁾	GSS
進行性	970(99)	761(100)	69(100)	108(100)	31(100)
ミオクローヌス	848(87)	710(93)	57(83)	66(61)	10(32)
進行性痴呆又は意識障害	959(98)	754(99)	67(97)	107(99)	25(81)
錐体路症状	654(67)	522(69)	50(72)	61(56)	17(55)
錐体外路症状	611(63)	489(64)	44(64)	63(58)	12(39)
小脳症状	519(53)	387(51)	55(80)	48(44)	23(74)
視覚異常	355(36)	304(40)	29(42)	21(19)	0
精神症状	582(60)	461(61)	40(58)	62(57)	16(52)
無動・無言状態	832(85)	684(90)	59(86)	72(67)	15(48)
脳波：PSD	784(80)	683(90)	43(62)	50(46)	5(16)
脳波：基礎律動の徐波化	850(87)	689(91)	55(80)	85(79)	16(52)
MRI：脳萎縮	694(71)	557(73)	50(72)	61(56)	21(68)
MRI：高信号	700(72)	567(75)	34(49)	88(81)	9(29)
計	975(100)	761(100)	69(100)	108(100)	31(100)

- 注 1) プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。
 2) プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJD の家族歴がある例を含む。
 括弧内は%

表 5 発病から主要症候出現までの期間[平均と標準偏差, 月]

	全患者	孤発性 CJD ¹⁾	硬膜移植 歴のある CJD	家族性 CJD ²⁾	GSS
ミオクローヌス	3.2(4.5)	3.0(4.2)	3.5(3.1)	4.3(5.5)	11.3(7.6)
進行性痴呆又は意識障害	1.6(5.2)	1.2(4.9)	2.0(2.5)	1.1(1.9)	14.6(13.0)
錐体路症状	3.1(5.1)	2.5(3.0)	3.7(3.4)	3.8(7.8)	19.3(15.9)
錐体外路症状	3.0(4.9)	2.5(3.2)	4.2(4.0)	3.7(6.8)	17.1(18.4)
小脳症状	1.7(3.4)	1.6(2.6)	1.1(2.1)	3.1(7.3)	1.2(3.7)
視覚異常	1.2(2.3)	1.2(2.2)	2.2(3.2)	1.1(1.7)	1.2(3.7)
精神症状	1.7(5.2)	1.3(2.7)	1.6(2.1)	1.1(1.6)	20.1(23.6)
無動・無言状態	5.3(10.4)	4.4(8.0)	5.5(4.1)	6.8(10.4)	37.4(40.5)

注 1) プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2) プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJD の家族歴がある例を含む。
括弧内は標準偏差

表 6 死亡者の発病から死亡までの期間

発病から死亡までの期間 (月)	全患者	孤発性 CJD ¹⁾	硬膜移植 歴のある CJD	家族性 CJD ²⁾	GSS
0-11	344(46)	286(48)	24(39)	31(45)	1(6)
12-23	233(31)	188(31)	23(38)	19(28)	2(11)
24-35	109(15)	88(15)	7(11)	12(17)	2(11)
36-47	30(4)	17(3)	4(7)	4(6)	4(22)
48-59	16(2)	11(2)	1(2)	3(4)	1(6)
60-	18(2)	8(1)	2(3)		8(44)
合計	750(100)	598(100)	61(100)	69(100)	18(100)
平均(月)	17.4	15.9	19.8	17.3	59.2
標準偏差(月)	15.9	13.6	16.5	12.5	33.5
最大(月)	126	126	99	51	117
最小(月)	1	1	2	2	10

注 1) プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2) プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJD の家族歴がある例を含む。

この他に変異型 CJD(発病後 3 年で死亡)1 例と FFI(発病後 1 年未満と 2 年未満で死亡)が 2 例、分類未定の CJD

(発病後 2 年未満で死亡)が 1 例いる。

括弧内は%(四捨五入の関係で合計は 100%にならないこともある)